

Premio a las Mejores Tesis en Ciencias Químicas "Rafael Illescas Frisbie" 2023 en Licenciatura: Q.I. Mauricio Bahena García

Mauricio Bahena García es Técnico Laboratorista Industrial Farmacéutico y Químico Industrial titulado por la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. A lo largo de su trayectoria académica, ha participado en proyectos de investigación en el área de síntesis orgánica, química ambiental y diseño de fármacos durante los Veranos de la Investigación Científica de la Academia Mexicana de Ciencias y de la Academia de Ciencias de Morelos. Realizó un semestre de movilidad académica en la Facultad de Química de la UNAM donde tuvo oportunidad de iniciar su tesis de licenciatura siendo ayudante de investigador SNI III bajo la asesoría del Dr. Roberto Martínez en el Instituto de Química.

Fue secretario general y uno de los fundadores de la Sección Estudiantil de Químicos de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, y fue primer violín de la Orquesta Sinfónica Juvenil de la UAEM.

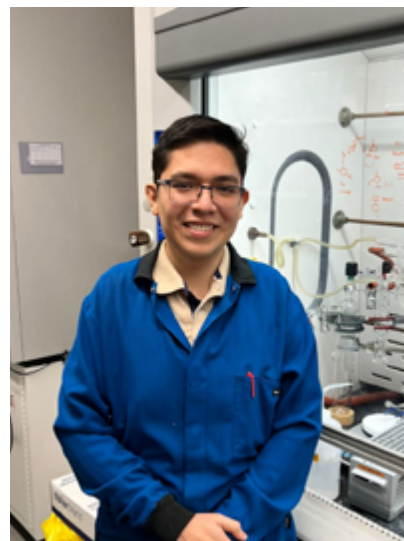
Actualmente realiza estudios de maestría en química medicinal en la Universidad de Kansas como becario Fulbright García-Robles STEM regional, donde recientemente obtuvo el galardón Dr. Gregory and Frances Lauver 2023 por el departamento de química medicinal y el Hodgie Bricke Memorial Scholarship por el departamento de asuntos internacionales de la Universidad de Kansas.

Tesis ganadora: Diseño y síntesis de derivados de 5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas con potencial actividad antituberculosis.

Resumen

La tuberculosis es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Debido a la duración de la terapia para su tratamiento, los desafíos logísticos asociados y la toxicidad de los medicamentos administrados, surge la necesidad del descubrimiento de nuevos blancos moleculares para el diseño de compuestos que mejoren la actividad antituberculosis. Entre los compuestos poco estudiados para inhibir a *Mycobacterium tuberculosis* se encuentran las 5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas, las cuales son compuestos heterocíclicos resultado de la fusión de una isoquinolina y un pirrol, donde el nitrógeno se encuentra en la cabeza de puente. Bajo el principio de similitud-propiedad, el presente trabajo es el primero en proponer a la enzima policétido sintasa 13 (Pks13) como un posible blanco molecular para este tipo de compuestos.

El *hit* fenotípico identificado en nuestro grupo de trabajo sirvió como modelo en el diseño de nuevos derivados de 5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas a través de modificaciones estructurales, los cuales fueron evaluados mediante un estudio computacional de modelado molecular que incluyó *docking* sitio-



Q.I. Mauricio Bahena
Instituto de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México

dirigido y semi flexible y dinámica molecular. Adicionalmente, se realizó un estudio quimioinformático de consenso farmacológico y un análisis de permeabilidad de membrana para la predicción de las propiedades fisicoquímicas de los derivados estudiados. Finalmente, las moléculas con los resultados de *drug-likeness* más favorables fueron seleccionadas para su síntesis, caracterización y evaluación biológica.

Los compuestos diseñados a partir del *hit* experimental mostraron importantes interacciones con los residuos involucrados en el reconocimiento del ligando durante la dinámica molecular. Principalmente, los derivados con un grupo donador de puentes de hidrógeno en la posición *meta* del fenilo fueron aquellos con la mayor afinidad al sitio activo de la enzima. La evaluación de la contribución energética a la energía libre de unión mostró que las interacciones de Vander Waals son las responsables de la unión de las 5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas al sitio activo de la enzima Pks 13. La estrategia sintética de los nuevos derivados de 5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas incluyó la ciclación radicalaria del anillo del pirrol trisustituido, el cual fue obtenido a través de una reacción de van Leusen entre los ésteres, 1,3-insaturados correspondientes y el reactivo Me-TOSMIC.

Los resultados de esta investigación proporcionan información importante sobre los requisitos farmacofóricos de las 5,6-dihidropirrol[2,1-a]isoquinolinas para mejorar su actividad antituberculosis; por lo cual, actualmente se realiza la optimización de nuevos derivados con base en el conocimiento adquirido en este proyecto.